

P204 ¹¹C 標識 NMDA レセプターリガンドの合成および in vitro, in vivo 脳内分布

黒崎文枝¹、神田貴博¹、佐々木茂貴^{1,3}、山本文彦^{1,3}、原田平輝志^{2,3}、鈴木和年²、前田純^{2,3}、

岡内隆^{2,3}、張明榮^{2,3}、木田多香代²、須原哲也^{2,3}、前田稔^{1,3} (1 九大院薬、2 放医研、3 CREST・JST)

脳内 NMDA レセプターのイメージング剤の開発を目指し、数種の¹¹C標識リガンドを合成し、in vitro および in vivo における脳内分布を調べた。NMDA オープンチャンネル選択的リガンド (カチオン型 KY01) を還元した中性型 [¹¹C]KY01 は脳内で速やかにカチオン型 KY01 に酸化されたが、速いクリアランスを示し、脳内 NMDA レセプターへの特異的結合を示さなかった。一方、NR1/2B 選択的リガンドの誘導体である [¹¹C]KY-PA-33 および [¹¹C]KY-PA-44 は in vitro および in vivo においてポリアミンサイトへの結合が見られたが、NR1/2B への特異的結合は観測されなかった。 [¹¹C]KY-PA-33 および [¹¹C]KY-PA-44 は in vivo において分布の違いが見られるため現在さらに検討中である。

P205 ¹¹C 標識 NMDA/ グリシンサイトリガンドの開発とその小脳特異集積機序

原田平輝志^{1,4}、岡内隆¹、前田純¹、張明榮¹、木田多香代¹、三品昌義^{2,4}、西川徹³、鈴木和年¹、須原哲也

^{1,4}(1 放射線医学総合研究所、2 東大医、3 東京医歯大、4 CREST・JST)

脳内 NMDA レセプターのイメージング剤の開発を目指し、グリシンサイトに選択的な ¹¹C 標識 L-703,717を合成し評価した。¹¹C 標識 L-703,717 はインビトロ条件下では NMDA 受容体の発現領域に相応の分布を示したが、インビボ条件下では小脳にのみ特異的な集積を示した。このインビボ条件下でのみ発現する小脳集積機構に関しては、前脳領域における内在性アゴニストであるD-セリンによる結合阻害と小脳での NR2C サブユニットへの結合選択性の出現、という2つの事象で説明できることを見いだした。現在 ¹¹C 標識 L-703,717 は NR2C サブユニット選択的な PET リガンドとして、臨床PETに向けた構造の最適化を行っている。

P206 ¹¹C 標識 NMDA/NR2B サブユニット選択的な PET リガンドの開発と評価

原田平輝志^{1,2}、前田純¹、岡内隆¹、張明榮¹、野口順子¹、木田多香代¹、鈴木和年¹、須原哲也^{1,2}

(1 放医研、2 CREST・JST)

精神分裂病においてその異常が報告されている NMDA 受容体/NR2B サブユニットに選択的な PET リガンドとして、¹¹C標識 CP-101,606 誘導体を開発し PET リガンドとしての評価を行った。本リガンドはインビトロ系および生きた脳スライスを用いた系では NR2B サブユニットに対する高い特異結合性を示したが、サル PET を用いたインビボ系の評価ではその特異結合がほとんど認められなかった消失。インビボ系での特異結合を阻害する要因としては、脳移行性、代謝、非特異的な結合といったリガンド側に原因も持つ場合と、標的部位の生理的環境がリガンドの結合を制限している場合が考えられる。本リガンドに関しては後者の影響が考えられ、現在その阻害要因の解明を行っている。

P207 クロザピンによるドーパミン D2 受容体占有率の経時的変化

高野晶彦^{1,2}、須原哲也^{1,2}、大久保善朗^{2,3}、安野史彦^{1,2}、須藤康彦^{1,2}、前田純¹、岡内隆¹

(1 放医研、2 CREST・JST、3 東京医歯大)

非定型抗精神病薬の一つであるクロザピンは、錐体外路症状を生じにくく、これまでのPETを用いたD2受容体占有率では定型抗精神病薬(70%以上)に比較し、低い(50%以下)と報告されている。今回、われわれはサルにおけるクロザピン投与後のD2受容体占有率の経時的変化を $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$ を用い検討した。5mg/kg 静注時、80%に近い受容体占有率を一時的に認め、その後、急速な受容体占有率の低下をみとめた。定型抗精神病薬同様、クロザピンにおいても高いD2受容体占有率を呈することが確認された。また現在慢性服薬例におけるクロザピン投与後のD2受容体占有率の経時的変化について検討中である。

P208 リスペリドンによる皮質—辺縁系領域のD2受容体占有率と服薬量の関係について

安野史彦^{1,2}, 須原哲也^{1,2}, 大久保善朗^{1,2,3}, 須藤康彦^{1,2}, 井上真^{1,2}, 一宮哲哉^{1,2}

(1放医研, 2CREST・JST, 3東京医歯大)

リスペリドンは抗精神病薬として非特異的な性質を有することが知られているが、我々は現在非定型抗精神病薬で議論になっている辺縁系選択性について、7人の精神分裂病患者を対象として皮質—辺縁系領域におけるD2受容体占有率について検討を行った。皮質—辺縁系領域における受容体占有率は1から6mgの投与量で38%から80%の範囲にあった。我々の結果は、皮質—辺縁系領域におけるリスペリドンのD2受容体占有率がこれまでに報告されてきた線条体における値に近いことを明らかにした。また、それは定型的な抗精神病薬の値と同程度であることも示した。

P209 SCA6における神経細胞死メカニズム- $\alpha 1\text{A-Ca}$ チャンネル遺伝子変異と細胞質内封入体

水澤英洋^{1,3}, 石川欽也¹, 融衆太¹, 大和田潔¹, 常深泰司¹, 久保寺隆行¹, 三枝弘尚^{2,3}, 田邊勉^{2,3}

(1東京医歯大脳神経機能病態学, 2同大院高次機能薬理学, 3CREST・JST)

Spinocerebellar ataxia 6型(SCA6)は $\alpha 1\text{A-Ca}$ チャンネル遺伝子のCAGリピートの異常伸長により生じる。患者脳からこの遺伝子をクローニングし、特異抗体を作製し脳内でのリピート数、mRNAと蛋白の発現を検討した。リピート数はどの部位でもきわめて安定であったが、mRNAと蛋白の発現は小脳、中でもプルキンエ細胞に格段に多く、SCA6患者脳ではプルキンエ細胞の細胞質内に特異的封入体が存在した。さらに変異遺伝子の発現は培養細胞にも細胞死をもたらすことが確認された。変異 $\alpha 1\text{A-Ca}$ チャンネル蛋白の発現はSCA6における神経細胞死に関与しているものと思われる。

P210 プルキンエ細胞からのP型Caチャンネル $\alpha 1\text{A}$ サブユニットのクローニングとその機能解析

常深泰司¹, 三枝弘尚², 石川欽也¹, 小山内実², 村越隆之², 水澤英洋¹, 田邊勉^{1,2}

(1東京医歯大脳神経機能病態学, 2同大院高次機能薬理学, 3CREST・JST)

P型とQ型のCaチャンネルの電気生理学的特性の違いは、転写後調節によって $\alpha 1\text{A}$ サブユニットが異なって修飾されることによると考えられている。しかし未だその違いは完全には説明されていない。今回我々はP型Caチャンネルのみ存在すると考えられているプルキンエ細胞から2種類の新規 $\alpha 1\text{A}$ サブユニットcDNAをクローニングした。これらには既知のin vitroでQ型の特性を示す $\alpha 1\text{A}$ サブユニットに対し5カ所の1塩基置換とエクソン47でスプライシングによる変化が生じていた。現在その電気生理学的特性を検討中である。